

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-145950

(43)Date of publication of application : 07.06.1996

(51)Int.Cl.

G01N 27/62

G01N 30/72

H01J 49/04

H01J 49/10

(21)Application number : 06-292589

(71)Applicant : HITACHI LTD

(22)Date of filing : 28.11.1994

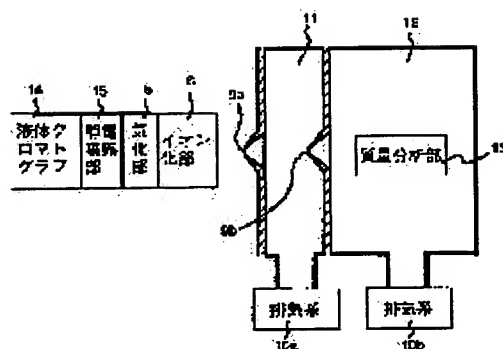
(72)Inventor : TAKADA YASUAKI
SAKAIRI MINORU
HIRABAYASHI TSUDO
NABESHIMA TAKAYUKI
KOIZUMI HIDEAKI

(54) MASS SPECTROMETER

(57)Abstract:

PURPOSE: To improve the separating capacity of mixed samples in a liquid chromatograph mass spectrometer by using moving phase solvent containing volatile retardant salt.

CONSTITUTION: The sample separated by a liquid chromatograph 14 is sprayed by an electrostatic sprayer 15, and thermally vaporized by a vaporizer 5. The obtained gaseous sample molecules are ionized by a proton addition reaction, etc., by chemical reaction by an ionizer 6 having a corona discharger, introduced from ion introducing pores 9a, 9b into a high vacuum unit 12, and analyzed by a mass spectrometric analysis part 13. The salt contained in the solution is converted gaseous ions, bent at its orbit by the electric field near the pores, and hence the blocking of the pores by the precipitation of volatile retardant salt can be prevented.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

13.10.1999

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

3274302

[Date of registration]

01.02.2002

[Number of appeal against examiner's decision]

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-145950

(43)公開日 平成8年(1996)6月7日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
G 0 1 N 27/62	X			
30/72	G			
H 0 1 J 49/04				
49/10				

審査請求 未請求 請求項の数22 O L (全 8 頁)

(21)出願番号 特願平6-292589

(22)出願日 平成6年(1994)11月28日

(71)出願人 000005108

株式会社日立製作所

東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

(72)発明者 高田 安章

東京都国分寺市東恋ヶ窪1丁目280番地

株式会社日立製作所中央研究所内

(72)発明者 坂入 実

東京都国分寺市東恋ヶ窪1丁目280番地

株式会社日立製作所中央研究所内

(72)発明者 平林 集

東京都国分寺市東恋ヶ窪1丁目280番地

株式会社日立製作所中央研究所内

(74)代理人 弁理士 小川 勝男

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 質量分析計

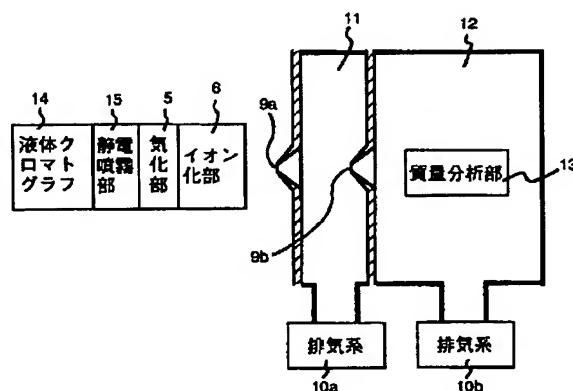
(57)【要約】

【目的】 難揮発性塩を含む移動相溶媒を使用可能とすることにより、液体クロマトグラフ・質量分析計において、混合試料の分離能力を向上させる。

【構成】 液体クロマトグラフ14で分離した試料を静電噴霧部15で噴霧した後、気化部5で加熱気化し、得られたガス状の試料分子をコロナ放電部を備えるイオン化部6で化学反応によりプロトン付加反応等によりイオン化し、イオン導入細孔9a、9bから高真空部12に導入し、質量分析部13で分析する。

【効果】 溶液に含まれる塩は気体状のイオンに変換され、イオン導入細孔付近の電界により軌道を曲げられ、難揮発性塩の析出によるイオン導入細孔の閉塞を防止することができる。

図1



【特許請求の範囲】

【請求項1】溶液中の混合試料を分離するための液体クロマトグラフと、前記液体クロマトグラフにより分離して得られた試料を含む溶液を静電噴霧により霧化するための霧化手段と、前記霧化手段により生成された液滴を加熱して気化させる気化手段と、前記気化手段により生成されたガス状の試料分子との化学反応によって試料分子に関するイオンを生成する化学イオン化手段と、前記化学イオン化手段によって生成されたイオンを導入するためのイオン導入細孔を備える真空排気室と、前記イオン導入細孔から導入されたイオンを質量分析するための質量分析部とを含むことを特徴とする質量分析計。

【請求項2】前記液体クロマトグラフにより分離して得られた試料を含む溶液を導入する金属管と、前記金属管に導入された試料を静電噴霧により霧化する前記霧化手段と、前記金属管の周囲に霧化を補助するための噴霧用ガスを導入するための手段を有することを特徴とする請求項1記載の質量分析計。

【請求項3】前記金属管の周囲に噴霧補助液を導入する手段を有することを特徴とする請求項1または2記載の質量分析計。

【請求項4】前記気化手段は前記霧化手段により噴霧された液滴の流れを包囲する加熱された金属ブロックであることを特徴とする請求項1～3のいずれか1項記載の質量分析計。

【請求項5】前記気化手段は内部にガス流路を有する加熱された金属ブロックからなり、前記金属管の先端部は絶縁手段を介して前記金属ブロック内部のガス流路中に突出し、前記ガス流路を構成する前記金属ブロックの内壁の一部に前記霧化手段により噴霧された液滴の流れが衝突するように配置されていることを特徴とする請求項1～4のいずれか1項記載の質量分析計。

【請求項6】前記ガス流路を流れるガスは加熱されていることを特徴とする請求項5記載の質量分析計。

【請求項7】前記気化手段は、赤外線照射手段からなることを特徴とする請求項1～6のいずれか1項記載の質量分析計。

【請求項8】前記赤外線照射手段は、ヒーターと及び該ヒーターに液滴が当たるのを防ぐ遮蔽部を備えることを特徴とする請求項7記載の質量分析計。

【請求項9】前記化学イオン化手段は、コロナ放電を発生させるための針状電極を備えることを特徴とする請求項1～8のいずれか1項記載の質量分析計。

【請求項10】前記化学イオン化手段は、試料分子のプロトン付加イオンあるいはプロトン脱離イオンを生成することを特徴とする請求項9記載の質量分析計。

【請求項11】前記噴霧された試料を前記気化手段及び前記化学イオン化手段に搬送するための搬送ガス流発生手段を備えることを特徴とする請求項1～10のいずれか1項記載の質量分析計。

【請求項12】前記搬送ガス流発生手段が送気口からのガスの送気であることを特徴とする請求項11記載の質量分析計。

【請求項13】前記搬送ガスは加熱されていることを特徴とする請求項11または12記載の質量分析計。

【請求項14】前記搬送ガス流発生手段が排気口からのガスの排気であることを特徴とする請求項11記載の質量分析計。

【請求項15】前記搬送ガス流の方向が前記霧化手段により噴霧された液滴の流れの方向と交差することを特徴とする請求項11～14のいずれか1項記載の質量分析計。

【請求項16】前記霧化手段において、液滴がメッシュに向けて噴霧されることを特徴とする請求項1～15のいずれか1項記載の質量分析計。

【請求項17】前記霧化手段において、液滴が吹き付けられる前記メッシュが加熱されていることを特徴とする請求項1～16のいずれか1項記載の質量分析計。

【請求項18】前記霧化手段において、液滴が吹き付けられる前記メッシュの後方に前記メッシュを透過する液滴を回収する手段を有することを特徴とする請求項1～17のいずれか1項記載の質量分析計。

【請求項19】溶液中の混合試料を分離するための液体クロマトグラフと、前記液体クロマトグラフにより分離して得られた試料が導入される金属管と、前記金属管に導入された試料を静電噴霧により霧化する霧化手段と、前記金属管の周囲に霧化を補助するための噴霧用ガスを導入するための手段と、前記霧化手段により噴霧された液滴の流れを包囲する金属ブロックを備え前記液滴を加熱して気化させるための気化手段と、コロナ放電を発生させるための針状電極を備え前記気化手段により生成されたガス状の試料分子との化学反応によって試料分子に関するイオンを生成する化学イオン化手段と、前記静電噴霧された試料を前記気化手段及び前記化学イオン化手段に搬送するための搬送ガス流発生手段と、前記化学イオン化手段によって生成されたイオンを導入するためのイオン導入細孔を備える真空排気室と、前記真空排気室中に配置され前記イオン導入細孔から導入されたイオンを質量分析するための質量分析部とを含むことを特徴とする質量分析計。

【請求項20】前記金属管の先端部と前記針状電極との間に、粒径の大きな液滴が針状電極に飛翔し付着することを防ぐための遮蔽部を有することを特徴とする請求項19記載の質量分析計。

【請求項21】前記遮蔽部は金属板又は金属メッシュからなることを特徴とする請求項20記載の質量分析計。

【請求項22】前記遮蔽部が加熱されていることを特徴とする請求項20又は21記載の質量分析計。

【発明の詳細な説明】

【0001】

3

【産業上の利用分野】本発明は、例えば糖やペプチド、蛋白質等の生体関連の混合試料の分離分析に用いられる、液体クロマトグラフと質量分析計とを結合した装置、すなわち液体クロマトグラフ・質量分析計に関する。

【0002】

【従来の技術】現在、分析の分野では、生体関連物質の質量分析法の開発が重要視されている。生体関連物質は通常混合物として溶液中に溶け込んでいるため、混合物を分離する手段と質量分析計とを結合する装置の開発が進められている。この方法の代表的な装置として、液体クロマトグラフ・質量分析計（以下、LC/MSと略する）がある。液体クロマトグラフ（以下、LCと略する）は混合物の分離に優れるが物質の同定ができず、一方質量分析計（以下、MSと略する）は感度も高く物質の同定能力に優れるが混合物の分析は困難である。そこで、LCの検出器としてMSを用いるLC/MSは、混合物の分析に対して大変有効である。

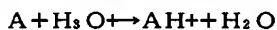
【0003】図8により、アナリティカル・ケミストリー、1988年、第60巻、774頁（Analytical Chemistry, 60, 774 (1988)）に記載されている従来の大気圧化学イオン化法を用いたLC/MSについて説明する。

【0004】LCから溶出してくる試料溶液は配管1、コネクタ2を介して金属管3に導入される。金属管3は金属ブロック4aに埋め込まれている。金属ブロック4aをヒーターなどの加熱手段により加熱することにより、金属管3に導入された試料溶液を噴霧する。噴霧により生成された微小な液滴は加熱された金属ブロック4bにより構成される気化部5へと導入される。気化部5において気化された試料分子はイオン化部6へと導入される。イオン化部6には針状電極7が設けられている。この針状電極7に高压電源8aにより数kVの高電圧を印加することにより、イオン化部6にコロナ放電を発生させる。

【0005】大気圧化学イオン化法は、Aを分析対象とする試料分子とし、Bを反応ガスの分子とすると主に以下のプロトン付加反応又はプロトン脱離反応によって試料分子Aに関するイオンを生成する。



従って、図8に示した従来技術では、大気中でコロナ放電を起こすことによってヒドロニウムイオン (H_3O^+) を生成し、それと試料分子Aとの以下の反応を利用して試料Aに関するイオン AH^+ を生成する。



イオン化部6において、以上に示した反応に代表される化学反応により生成された試料に関するイオンは、イオン導入細孔9a、排気系10aにより排気された差動排気部11、イオン導入細孔9bを通して、排気系10b

4

により高真空中に排気された高真空部12に導入される。真空中に導入されたイオンは質量分析部13で質量分析される。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】MS以外の検出器、例えば紫外線の吸光度の変化により試料を検出する紫外吸光検出器を有するLCでは、分離能力や試料の溶出時間の再現性を向上させるために、難揮発性塩を含む移動相溶媒を用いる場合がある。しかしながら、LC/MSに難揮発性塩を含む移動相溶媒を用いると、この塩がイオンを大気中から真空中へと導入するためのイオン導入細孔の周辺に析出し、イオン導入細孔を閉塞させてしまう。このため、LC/MSにおいて、難揮発性塩を含む移動相溶媒は使用が困難であり、LCの高い分離能力を十分に活かした分析ができなかった。このような理由により、移動相溶媒中の不揮発性塩の影響を受けにくく、LCの高い分離能力を十分に活用できるLC/MSが求められている。

【0007】本発明の目的は、従来のLC/MSでは使用が困難であった難揮発性塩を含む移動相溶媒を使用可能とすることにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明においては、LCから送られて来る試料溶液を静電噴霧法により霧化し、得られた液滴を気化して得られるガス状の試料分子を化学反応によりイオン化し、この試料分子に関するイオンをMSで分析することにより前記目的を達成する。

【0009】図1は、本発明のLC/MSの構成を示す概略図である。LC14で分離された試料は移動相溶媒とともに静電噴霧部15にて噴霧される。噴霧により得られた液滴は気化部5において気化が促進される。気化部5で生成されたガス状の試料分子はイオン化部6において化学反応によりイオン化される。イオン化部6で生成された試料に関するイオンは、イオン導入細孔9a、排気系により排気された差動排気部11、イオン導入細孔を通して9b、排気系により排気された高真空部12に導入される。真空中に導入されたイオンは質量分析部13で質量分析される。

【0010】イオン化部6は差動排気部11に設けてもよい。差動排気部11は数パスカルから数百パスカルの圧力を有しており、試料分子と反応ガスとの衝突が生じるため化学反応によってイオンを生成することができる。また、気化部5において、加熱した金属ブロックや赤外線照射等の気化手段を用いることができる。

【0011】

【作用】LCから送られて来る移動相溶媒を静電噴霧するので、溶媒中で解離しイオンとなっている塩は噴霧するだけでガス状のイオンに変換されてしまう。このため、塩に由来するイオンは気化部を構成する金属ブロックに捕獲されるか、あるいはイオン化部に設けられた針

状電極に印加される電位により軌道を曲げられるため、イオン導入細孔まで到達できない。従って、難揮発性塩を含む移動相溶媒を用いても、塩がイオン導入細孔の周辺に析出することはなく、イオン導入細孔を閉塞させる恐れもない。以上の理由により、本発明のLC/MSは従来では使用が困難であった難揮発性塩を含む移動相溶媒を使用することができる。

【0012】

【実施例】図2は、図1に示した構成のより詳細な構造を示す図である。LCから溶出してくる試料溶液は配管1、コネクタ2を介して金属管3に導入される。金属管3と金属ブロック4bとの間に高圧電源8bにより数kVの電圧を印加することにより、試料溶液を静電噴霧させる。噴霧により生成された微小な液滴は加熱された金属ブロック4bにより構成される気化部5へと導入される。金属ブロック4bはヒーター（図示略）により約300℃程度に加熱されている。噴霧により生成された液滴は、金属ブロック4bの開口部を通過する間に、熱により気化される。

【0013】気化部5において気化された試料分子はイオン化部6へと導入される。イオン化部6には針状電極7が設けられている。この針状電極7に高圧電源8aにより数kVの高電圧を印加することにより、イオン化部6にコロナ放電を発生させる。液滴の気化により得られたガス状の試料分子がコロナ放電部分に到達すると、コロナ放電により生成されたヒドロニウムイオンなどの一次イオンと化学反応を起こし、試料分子のイオン化が達成される。この時、溶媒中の難揮発性塩は解離しイオンとなっているため、静電噴霧するだけでガス状のイオンに変換されてしまう。

【0014】塩に由来するイオンは気化部5を構成する金属ブロック4bに捕獲されるか、あるいはイオン化部6に設けられた針状電極7に印加される電位により軌道を曲げられるため、イオン導入細孔9aまで到達できない。従って、難揮発性塩を含む移動相溶媒を用いても、塩がイオン導入細孔9aの周辺に析出することはなく、イオン導入細孔9aを閉塞させる恐れもない。従って、本発明のLC/MSは従来では使用が困難であった難揮発性塩を含む移動相溶媒を使用することができ、LCの分離能力を十分に活かしたLC/MS分析が可能となる。

【0015】LCから送られてくる溶液の流量が大きく、安定に静電噴霧を持続することが困難である場合には、図2に示したように、スプリッタ16を設け、溶液の一部だけを金属管3に導入しても良い。また、同じく図2に示したように、金属管3の外部から噴霧用ガス17を流し、静電噴霧を補助しても良い。

【0016】LCから送られてくる溶液の流量が少なく安定に静電噴霧を持続することが困難である場合、あるいは溶液の粘性や電気伝導率が高過ぎて安定に静電噴霧

を持続することが困難である場合には、やはり図2に示したように、金属管3の外部から噴霧補助溶液18を流してLCから送られてくる溶液と混合することにより、流量、粘性、電気伝導率などの条件を安定に静電噴霧を持続できる条件に合わせてもよい。

【0017】金属管3の先端は、図3に示すように、気化部6の中に設けても良い。また、同じく図3に示すように、溶液を金属ブロック4bに向けて直接噴霧してもよい。試料溶液は金属管3と金属ブロック4bとの間に高圧電源8bから印加される高電圧によって静電噴霧される。金属管3と金属ブロック4bとの間の絶縁は絶縁管19により行う。溶液の沸点より高い温度に加熱された金属ブロック4bに吹き付けられた液滴は瞬時に気化し、ガス状の試料分子が得られる。試料分子がコロナ放電部分に到達すると、コロナ放電により生成されたヒドロニウムイオンなどの一次イオンと化学反応を起こし、試料分子のイオン化が達成される。試料分子に関するイオンはイオン導入細孔9a、排気系10aによって数十Paから数百Pa程度に排気された差動排気部11を介して排気系10bによって 10^{-3} Pa程度に排気された高真空部12に取り込まれ、質量分析部13によって質量分析される。

【0018】試料分子のイオン化部への到達効率を高めるため、図3に示したように、金属ブロック4b内部に傾斜壁を設けてその傾斜壁に向けて斜め方向から静電噴霧し、かつイオン化部に向けて窒素などのガス20を流しても良い。このガス20は予め室温以上に加熱されていることが望ましい。

【0019】また、図2に示した構成において、静電噴霧で大きな液滴が生成されてしまうと、加熱金属ブロック4bによる気化部5では完全に気化できず、針状電極7によってコロナ放電が発生しているイオン化部6に液滴のまま到達する場合がある。液滴がコロナの生じている部分に到達すると、針状電極7とイオン導入細孔9aとを短絡させ、高圧電源8a等を故障させる可能性がある。

【0020】これを防ぐためには、図4に示すように、金属管3の末端と針状電極7によりコロナ放電が発生しているイオン化部6とを遮蔽するように電極21aを配置し、その電極21aに向けて静電噴霧させても良い。この場合、液滴の気化効率を上げるため、電極21aはヒーター22aにより加熱されていることが望ましい。図4に示した構成により、ガス状の分子だけがイオン化部6に運ばれイオン化されるため、液滴が針状電極7に付着することによる短絡が回避される。図4において、電極21aの形状は板状のものだけではなく、メッシュであっても良い。試料分子のイオン化部6への到達効率を上げるため、図3と同様に、イオン化部6に向けてガス20を流しても良い。

【0021】図2から図4に示した実施例では、液滴の

7

気化の手段に加熱した金属ブロックを用いる構成を示したが、液滴の気化には赤外線を照射する方法などを用いてもよい。

【0022】図5に、気化手段に赤外線の照射を用いる実施例を示す。試料溶液は金属管3とメッシュ23aとの間に印加される電圧により静電噴霧される。このメッシュ23aは加熱されていることが望ましい。噴霧により得られた液滴は、気化部5へと送られる。気化部5では、電源24に接続されたヒーター22bから放射される赤外線を液滴に照射し、液滴を気化させる。液滴がヒーター22bに直接当たることによりヒーター22bの劣化が起こる場合には、ヒーター22bを保護するためのガラス管25をヒーター22bの内側に設けてもよい。液滴の気化の効率を向上させるため、噴霧用ガス17中の水蒸気は除去されていることが望ましい。また、噴霧用ガス17は室温以上に加熱されていることが望ましい。気化部5において得られたガス状の試料分子は、針状電極7によるコロナ放電でヒドロニウムイオン等が生成されているイオン化部6においてイオン化される。

【0023】図2から図5に示した構造により、LC/MSにおいて難揮発性の塩を含む移動相溶媒を使用することが可能であるが、極めて高濃度の塩を使用する場合や分析に長時間を要する場合には、図6に示すように、イオン導入細孔9aの中心軸と垂直の方向に噴霧させても良い。金属管3に導入された試料溶液は、対向する電極21bに向けて噴霧される。この電極21bは溶液の沸点以上に加熱されていることが望ましい。

【0024】難揮発性塩はこの電極21b上に析出する。揮発性のある試料分子は気化し、加熱された金属ブロック4bを介してイオン化部6へと導入される。試料分子のイオン化部6への到達効率を向上させるため、送気口26を設け乾燥窒素などのガス20をイオン化部6の方向へ流しても良い。このガス20は加熱されていることが望ましい。また、排気口27を設け、排気口から気体を外部に排気することにより、溶液の噴霧される部分からイオン化部6の方向の気流を発生させ、試料分子を効率良くイオン化部6まで導入しても良い。

【0025】図6では溶液を噴霧する方法として静電噴霧法を記載したが、イオン導入細孔9aの中心軸と垂直の方向に噴霧させる場合には、静電噴霧以外の噴霧方法、例えば加熱噴霧や超音波噴霧などを用いても良い。

【0026】また、図6に示した構造では、難揮発性塩は電極21b上に析出するため、この電極21bだけを

8

取り外しクリーニングすることにより、容易にメンテナンスを行うことができる。

【0027】図7は、図6に示した対向電極21bの代わりにメッシュ23bに向けて噴霧する構成を示す図である。このメッシュ23bは加熱されていることが望ましい。メッシュ23bの背部に受け皿28を設けておくことができ、受け皿28を交換することにより簡単にメンテナンスが行えるほか、受け皿28に溜った溶液を分取し、質量分析法以外の分析手法、例えば蛍光や発光による分析法や免疫学的分析法などを行うことができる。

【0028】

【発明の効果】本発明によれば、従来のLC/MSにおいて使用が困難であった難揮発性塩を含む移動相溶媒を使用することが可能となる。このため、LCの高い分離能力を十分に活用でき、LC/MSの適応範囲が拡がり、より多くの物質の分析が可能となる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明による質量分析計の構成を示す概略図。

【図2】本発明の一実施例の説明図。

【図3】金属管の先端を気化部の中に設け、かつ金属ブロックに向けて試料溶液を直接吹き付ける実施例を示す図。

【図4】大きな液滴が飛翔しイオン化部に到達することを妨げるための遮蔽板を設けた実施例を示す図。

【図5】気化部の気化方法に赤外線の照射を用いる実施例を示す図。

【図6】イオン導入細孔の中心軸と垂直の方向に噴霧する実施例を示す図。

【図7】液滴を溜める受け皿を用いる実施例を示す図。

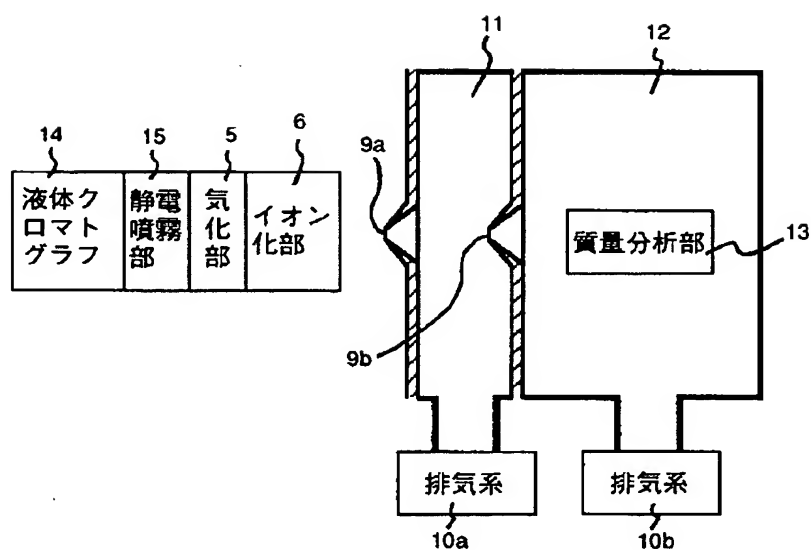
【図8】従来の大気圧化学イオン化法を用いる液体クロマトグラフ・質量分析計の構成を示す図。

【符号の説明】

1…配管、2…コネクタ、3…金属管、4a、4b…金属ブロック、5…気化部、6…イオン化部、7…針状電極、8a、8b…高圧電源、9a、9b…イオン導入細孔、10a、10b…排気系、11…差動排気部、12…高真空部、13…質量分析部、14…液体クロマトグラフ、15…静電噴霧部、16…スプリッタ、17…噴霧用ガス、18…噴霧補助溶液、19…絶縁管、20…ガス、21a、21b…電極、22a、22b…ヒーター、23a、23b…メッシュ、24…電源、25…ガラス管、26…送気口、27…排気口、28…受け皿。

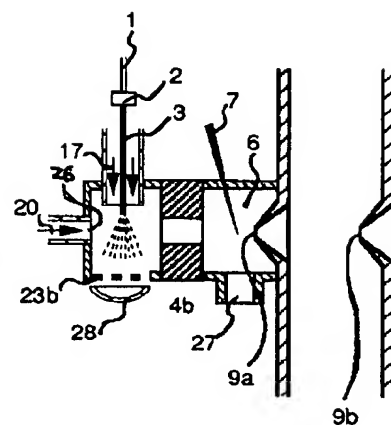
【図1】

図1



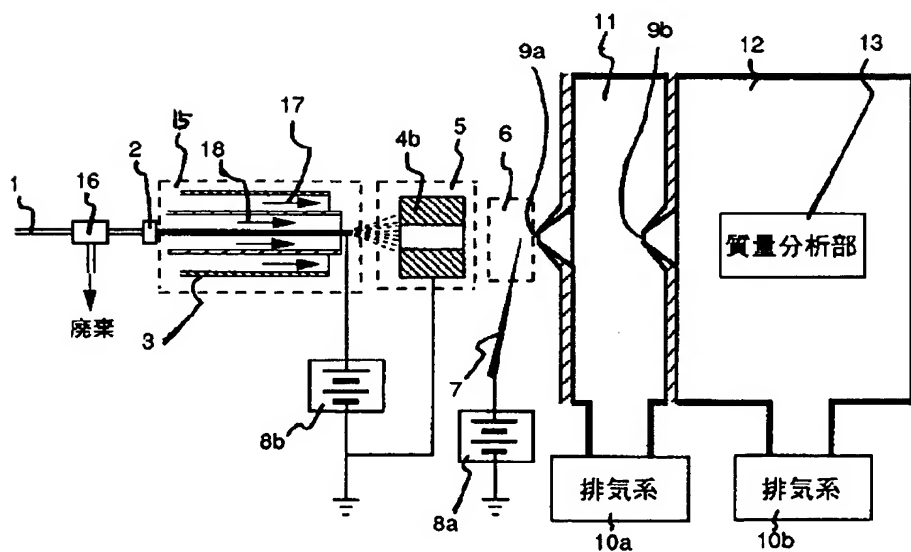
【図7】

図7



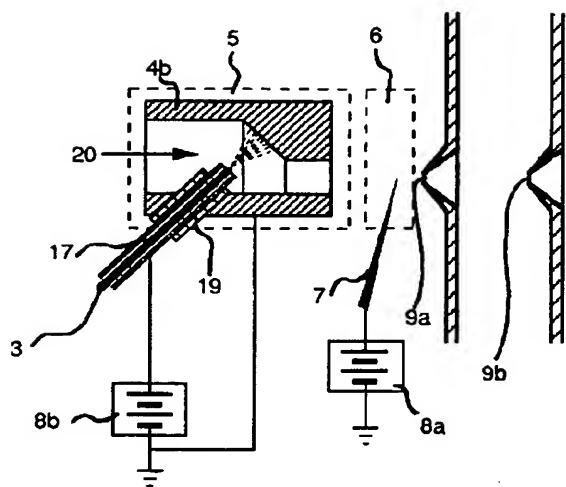
【図2】

図2



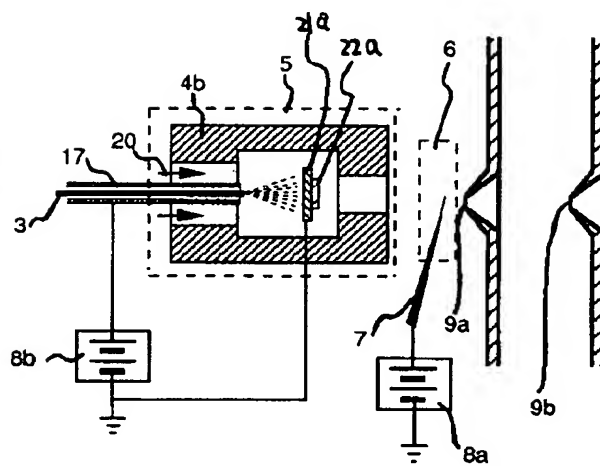
【図3】

図3



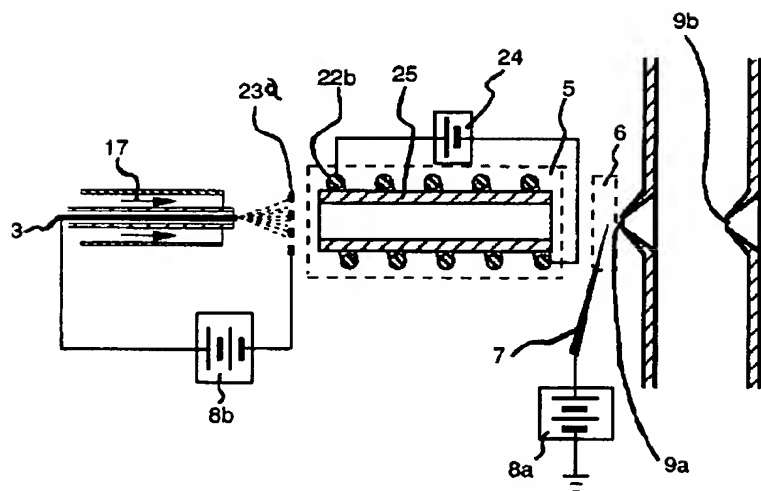
【図4】

図4



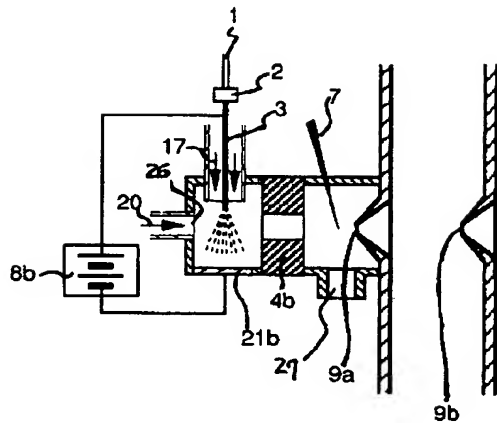
【図5】

図5



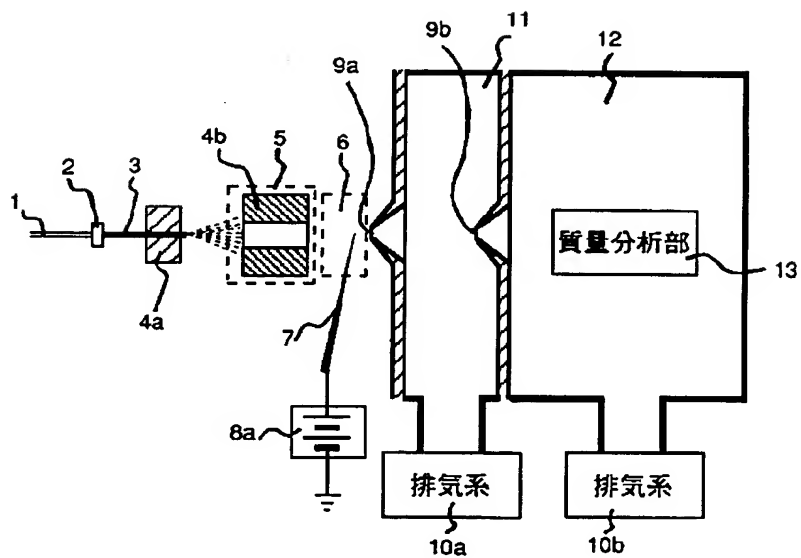
【図6】

図6



【図8】

図8



フロントページの続き

(72)発明者 鍋島 貴之
東京都国分寺市東恋ヶ窪1丁目280番地
株式会社日立製作所中央研究所内

(72)発明者 小泉 英明
東京都国分寺市東恋ヶ窪1丁目280番地
株式会社日立製作所中央研究所内